



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

THAYS SANTANA GUERRA

OLIGOELEMENTOS PLASMÁTICOS E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM
PACIENTES CIRRÓTICOS EM LISTA DE TRANSPLANTE DE FÍGADO

*PLASMA TRACE ELEMENTS AND NUTRITIONAL EVALUATION IN CIRRHOTIC
PATIENTS IN LIVER TRANSPLANT LIST*

Campinas

2015

THAYS SANTANA GUERRA

**OLIGOELEMENTOS PLASMÁTICOS E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM
PACIENTES CIRRÓTICOS EM LISTA DE TRANSPLANTE DE FÍGADO**

***PLASMA TRACE ELEMENTS AND NUTRITIONAL EVALUATION IN CIRRHOTIC
PATIENTS IN LIVER TRANSPLANT LIST***

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências.

Dissertation submitted to the State University of Campinas School of Medical Sciences as part of the requirements for obtaining a Master's degree in Science.

ORIENTADOR: PROF^a DR^a ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

COORIENTADOR: PROF^a DR^a RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCCHI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA THAYS SANTANA GUERRA, E ORIENTADA PELA
PROF^a DR^a ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

Campinas

2015

Agência(s) de fomento CAPES e nº(s) de processo(s): 01-P-04354-2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Guerra, Thays Santana, 1984-

G937o Oligoelementos plasmáticos e avaliação nutricional em pacientes cirróticos em lista de transplante de fígado / Thays Santana Guerra. - Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin.

Coorientador: Raquel Silveira Bello Stucchi.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Estado nutricional. 2. Oligoelementos. 3. Cirrose hepática. 4. Transplante de fígado. I. Boin, Ilka de Fátima Santana Ferreira, 1953-. II. Stucchi, Raquel Silveira Bello, 1958-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Plasma trace elements and nutritional evaluation in cirrhotic patients in liver transplant list

Palavras-chave em inglês:

Nutritional status

Trace elements

Liver cirrhosis

Liver transplantation

Área de concentração: Fisiopatologia

Cirúrgica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Ilka de Fátima Santana ferreira Boin

Renato Ferreira da Silva

Daniela Oliveira Magro

Data de defesa: 18-12-2015

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirúrgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

THAYS SANTANA GUERRA

ORIENTADOR: PROF^a. DR^a. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

COORIENTADOR: PROF^a. DR^a. RAQUEL SILVEIRA BELLO STUCCHI

MEMBROS:

1. PROF^a. DR^a. ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN

2. PROF. DR. RENATO FERREIRA DA SILVA

3. PROF^a. DR^a. DANIELA OLIVEIRA MAGRO

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA [18/12/2015]

DEDICATÓRIA

A minha querida família e aos pacientes que contribuíram com todo carinho para
realização desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelas bênçãos derramadas em minha vida;

À Prof. Dra. Ilka de Fátima Ferreira Santana Boin pela orientação prestada durante todo o desenvolvimento do trabalho, por sua competência profissional e pelas críticas construtivas que contribuíram para o meu crescimento como pesquisadora;

À Prof. Dra. Raquel Silveira Bello Stucchi pela coorientação, incentivo e esclarecimentos durante toda a pesquisa;

À Prof. Dra. Nelci Fenalt Hoehr pela orientação em relação ao método de análise dos oligoelementos;

À equipe da Unidade de Transplante de Fígado, que prontamente me receberam e me auxiliaram com todo o carinho durante a coleta de dados dos pacientes. As enfermeiras Maria de Fátima Trovato Mei e Elisabete Yoko Udo, a secretária Deuzelina Ventrilho Lopes, A assistente social Teresa Cristina Mucinhato, as psicólogas Ana Maria Neder e Maria Izabel Warwar e a fisioterapeuta Aurea Maria Oliveira da Silva;

À Enfermeira Célia Pavan do Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia da Unicamp que realizou as coletas de sangue dos pacientes e a Michelle que auxiliou no preparo das amostras;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão da bolsa de Mestrado;

À minha maravilhosa mãe Ivanilda Silva Santana e a minha querida filha Sophia Santana Guerra, pelo apoio e incentivo e por muitas vezes entenderem a minha ausência para o término da dissertação;

Às minhas amigas Michelle Elias Carmelo, Silvana Belém, Juliana Cristina e Iara Carvalho Farias que colaboraram para a realização deste trabalho.

À todos os pacientes que participaram deste estudo e acreditaram no meu trabalho;

Na doença hepática crônica os níveis plasmáticos de oligoelementos normalmente apresentam-se baixos, mas a causa específica e implicações funcionais desta anormalidade ainda não estão bem esclarecidas. Estes elementos podem estar diminuídos em consequência da função hepática alterada em pacientes com cirrose e / ou desnutrição. **Objetivo.** Avaliar o estado nutricional e o perfil de oligoelementos plasmáticos dos pacientes com cirrose hepática em lista para transplante e correlacionar com a gravidade da doença. **Métodos.** Trata-se de um estudo transversal, no qual foram avaliados 31 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de cirrose hepática compensada em lista de espera para transplante de fígado. O estado nutricional foi avaliado pelo escore de *Mendenhall* e classificado segundo *Blackburn* e a gravidade da doença pelo escore MELD e CTP. Os oligoelementos plasmáticos (**Zn, Se, Cu, Fe, Mg e Mn**) foram analisados pelo método de espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS). Para análise estatística foi utilizado o Teste de *Mann-Whitney*. **Resultados.** De acordo com a avaliação nutricional 19 (61,3%) estavam com desnutrição e 12 (38,7%) com sobrepeso. Em relação a gravidade da doença 12 (39%) foram classificados como Child A, 17 (55%) Child B e 2 (6%) Child C, sendo 46,9% dos pacientes com o escore MELD > 17. Na análise dos oligoelementos 31 (100%) apresentaram níveis de **Mn** acima dos valores de referência, 23 (74,2%) níveis baixos de **Cu**, 29 (93,5%) com deficiência de **Se**, e 31 (100%) níveis baixos de **Ca** e **Mg**. Em relação a gravidade da doença não houve diferença estatística entre os oligoelementos estudados. Entretanto em relação ao estado nutricional o grupo desnutrido apresentou níveis maiores de Mn ($p=0,01$) e Fe ($p=0,01$) e níveis diminuídos de Zn ($p=0,03$) quando comparado ao grupo sobrepeso. **Conclusão.** Os resultados mostraram que os oligoelementos estão alterados na doença hepática crônica com níveis diminuídos de **Cu, Se, Ca, Mg** e níveis aumentados de **Mn**, sem associação significativa com a gravidade da doença, mas sim com o estado nutricional. A desnutrição está presente nos pacientes estudados, porém um novo cenário com aumento na prevalência de sobrepeso foi verificado independente do grau de descompensação hepática.

Descritores: Estado Nutricional. Oligoelementos. Cirrose Hepática. Transplante hepático.

ABSTRACT

In chronic liver disease, trace element levels in plasma are usually low. However, the specific cause and functional implications of this abnormality are yet not well understood. These element levels may decrease as a result of abnormal liver function in patients with cirrhosis and/or malnutrition. **Objective.** To evaluate the nutritional status and the profile of trace elements in plasma of patients with cirrhosis on a liver transplant list and to correlate them with disease severity. **Methods.** This cross-sectional study evaluated 31 male patients diagnosed with liver cirrhosis on a waiting list for liver transplant. Nutritional status was evaluated using Mendenhall score and Blackburn classification and severity of the disease by MELD and CTP score. Trace elements (**Zn, Se, Cu, Fe, Mg** and **Mn**) in plasma were analyzed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Statistical analysis was performed using Mann-Whitney test. **Results:** According to the nutritional assessment 19 (61.3%) were malnourished and 12 (38.7%) were overweight. Regarding disease severity 12 (39%) were classified as Child A, 17 (55%) Child B and 2 (6%) Child C, with 46.9% of patients with MELD score > 17. The trace element analysis indicated that 31 (100%) had **Mn** levels above the reference range, 23 (74.2%) low levels of **Cu**, 29 (93.5%) with deficiency of **Se**, and 31 (100%) low levels of **Ca** and **Mg**. Disease severity did not show statistical difference between the studied trace elements, in contrast to the nutritional status, in which the malnourished group showed higher levels of **Mn** ($p = 0.01$) and **Fe** ($p = 0.01$) and low levels of **Zn** ($p = 0.03$) when compared to the overweight group. **Conclusion.** The results showed that the trace elements in plasma are altered in chronic liver disease, with low levels of **Cu, Se, Ca, Mg** and high levels of **Mn**, without significant correlation to disease severity, but correlated to nutritional status. Malnutrition is present in the patients studied, nonetheless a new scenario with an increase in the prevalence of overweight was verified regardless of the degree of hepatic decompensation.

Key words: Nutritional Status. Trace elements. Liver cirrhosis. Liver transplantation.

Tabela 1: Condições instrumentais do equipamento de ICP-MS.....	44
Tabela 2: Condições para cada grupo de analitos.....	45
Tabela 3: Condições instrumentais do equipamento de ICP OES.....	46
Tabela 4: Valores de referência dos oligoelementos plasmáticos por ICP-MS x referência clínica.....	26
Tabela 5: Características dos pacientes cirróticos.....	28
Tabela 6: Níveis de oligoelementos nos pacientes desnutridos x sobrepeso.....	29
Tabela 7: Dosagem dos oligoelementos nos pacientes cirróticos.....	29
Tabela 8: Classificação e diagnóstico nutricional.....	47
Gráfico 1: Oligoelementos analisados por ICP-MS em cirróticos.....	30

1.INTRODUÇÃO	11
1.1 Fígado e nutrição	11
1.2 Cirrose hepática	12
1.2.1 Desnutrição na cirrose hepática	14
1.2.2 Avaliação nutricional	16
1.2.3 Oligoelementos	17
2. JUSTIFICATIVA	21
3. OBJETIVOS	22
3.1 Objetivo Geral	22
3.2 Objetivos Específicos	22
4. CAUSUÍSTICA E MÉTODOS	23
4.1 Casuística	23
4.2 Coleta de dados	23
4.3 Preparo das amostras (dosagem de oligoelementos)	24
4.4 Determinação de elementos por ICP-MS e ICP-OES	25
4.5 Análise da antropometria	26
4.6 Análise estatística	26
5. RESULTADOS	27
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35
ANEXOS	41

1. INTRODUÇÃO

1.1 Fígado e nutrição

O fígado é um órgão fundamental para o funcionamento adequado e eficiente do organismo, é a maior glândula pesando aproximadamente 1,5kg, sem o qual não se pode sobreviver. É responsável pela maioria das funções metabólicas e realiza mais de 500 tarefas no corpo¹.

A importância do fígado é claramente expressa através de suas principais funções que incluem metabolismo dos macronutrientes, como carboidratos, proteínas e lipídeos; armazenamento e ativação das vitaminas e minerais; formação e excreção da bile, substância essencial para a absorção adequada da gordura dietética e das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K); conversão da amônia em uréia; metabolismo de esteróides, filtração e câmara de irrigação, além das células de *Kupffer* do nosso sistema imunológico estarem presentes neste órgão^{1, 2}.

Da digestão dos carboidratos ingeridos, a galactose e a frutose, são convertidas em glicose no hepatócito. A glicose é armazenada em forma de glicogênio no fígado (glicogênese, mediada pela enzima glicogênio sintase através do comando do hormônio pancreático, a insulina), e quando necessário, para manter a glicemia esse glicogênio hepático é quebrado (glicogenólise, mediada pelos hormônios glucagon e adrenalina que estimulam a enzima glicogênio fosforilase) e a glicose é enviada de volta ao sangue para evitar a hipoglicemia. O fígado também produz glicose a partir de precursores tais como ácido láctico, aminoácidos glicogênicos e intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico, através de um processo conhecido como gliconeogênese².

O metabolismo das proteínas gera amônia, um produto tóxico para o organismo. O fígado é responsável pelo ciclo da uréia, processo que transforma a amônia em uréia, que é então eliminada pela urina. O fígado também é responsável pela síntese de aminoácidos não essenciais, ou seja, aqueles que o organismo não produz, a partir dos essenciais ingeridos pela alimentação (carnes, clara de ovo, leite e derivados) e produz proteínas importantíssimas como albumina, globulinas, lipoproteínas, transferrina, fatores de coagulação sanguínea e ceruloplasmina².

Em relação aos lipídeos, os fosfolipídios e o triacilglicerol, lipídeos de depósito, são também sintetizados pelo fígado para armazenagem como lipoproteínas e sua utilização é gradativa, segundo as exigências dos tecidos periféricos³.

1.2 Cirrose Hepática

A cirrose hepática (CH) representa o estágio final de diversas doenças hepáticas⁴ sendo caracterizada pela desorganização da arquitetura lobular do fígado, definida histologicamente por fibrose e formação de nódulos regenerativos. A CH é classificada conforme suas características morfológicas e suas manifestações clínicas⁵.

A história natural da CH é tipicamente caracterizada por uma fase assintomática prolongada da doença compensada apresentando um tempo médio para o diagnóstico de 10 a 12 anos. Durante esse período o paciente deve ser monitorado pelo desenvolvimento de complicações⁴ manifestadas como insuficiência hepática e/ou hipertensão portal apresentando ou não associação a disfunção circulatória, revelando-se clinicamente por ascite, edema de membros inferiores, encefalopatia hepática, infecções e/ou hemorragia digestiva varicosa⁵.

A descompensação se desenvolve quando a progressão da doença resulta em piora da hipertensão portal e diminuição da função hepática. A taxa de descompensação é aproximadamente de 5% a 7% ao ano⁶. Conforme dados de 2002 do DATASUS⁷, ocorreram cerca de 16 mil óbitos atribuídos a fibrose, cirrose hepática e doença alcoólica do fígado, com mortalidade relacionada à CH mensurada em 7,89 óbitos por 100 mil habitantes⁵. Analisando a região Sudeste, em 2001, encontram mortalidade específica por CH em 10,6% SP, 9,6% RJ, 6,8 ES e 7,7% MG por 100 mil habitantes⁷.

Aproximadamente 26 mil pacientes com CH nos Estados Unidos exigem cuidados intensivos a cada ano, com necessidade de ventilação mecânica e monitorização cardiovascular intensiva. A mortalidade intra-hospitalar nesses pacientes ultrapassa os 50% com tempo médio de internação de 13,8 dias⁸.

O diagnóstico das complicações da CH e o seu estadiamento, de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais de gravidade da doença, são fundamentais para o tratamento dos portadores de hepatopatia crônica em fase de cirrose. Existem duas escalas prognósticas empregadas⁵: o índice de *Child Turcotte Pugh* (CTP) e o

escore MELD⁹ (*Model for End-stage Liver Disease*). O objetivo principal dos escores de prognóstico em pacientes com CH é estimar a probabilidade de morte dentro de um determinado intervalo de tempo¹⁰.

O CTP analisa parâmetros bioquímicos (albumina, bilirrubina total e tempo de protrombina), presença de encefalopatia hepática e ascite¹¹, sendo a doença leve classificada como A (5 – 6 pontos), a moderada como B (7 – 9 pontos) e a grave como C (10 – 15 pontos). Vale ressaltar que o ranque total de pontos (5 – 15) não está igualmente distribuído entre os diversos graus A, B e C, provavelmente para tentar mostrar de forma mais eficiente o impacto clínico de cada grau em termos de prognóstico¹⁰.

O escore MELD prevê o risco de mortalidade do paciente cirrótico em lista de transplante de fígado nos próximos 12 meses e considera dados laboratoriais de rotina na prática clínica para pacientes maiores de doze anos de idade⁹. Com base na análise multivariada utilizando o modelo de Cox alguns autores encontraram que, entre uma lista de variáveis predeterminadas, a bilirrubina, creatinina, RNI (Relação Normalizada Internacional) e a causa da cirrose (alcoólica ou colestática contra outras causas) tiveram um impacto significativo e independente na sobrevida¹⁰. Estatísticas de concordância demonstraram a alta precisão do MELD para estratificar pacientes de acordo com o risco de morrer em curto prazo (três meses)¹².

A hepatite viral pode ser definida como uma infecção que leva a uma necro-inflamação do fígado com manifestações clínicas e laboratoriais características desse processo inflamatório hepático. As hepatites virais representam as causas mais freqüentes das hepatopatias agudas e crônicas com incidência variável conforme a região geográfica considerada. A diferenciação entre elas se dá através da etiologia, aspectos epidemiológicos, imunológicos, clínicos, patológicos e evolutivos. A hepatite viral habitualmente se refere à hepatite causada pelo vírus da hepatite A, B, C, D e E¹³.

Uma vez que há persistência de ação inflamatória sem melhora pelo prazo mínimo de seis meses, define-se essa hepatite como crônica¹⁴, baseando-se em três aspectos: etiologia, grau de atividade inflamatória e estadiamento da lesão estrutural (fibrose) hepática¹⁵.

Aproximadamente 5% de todas as infecções pelo vírus da hepatite B progridem para infecção crônica, sendo o risco desta progressão inversamente proporcional a idade. Acima de 90% das crianças que contraem o vírus da hepatite B de suas mães ao nascer, tornaram-se cronicamente infectadas. Em adultos, o estágio crônico da hepatite B resulta em 5% dos casos agudos¹⁶. Cerca de 25% dos adultos que apresentaram infecção crônica durante a infância futuramente morrem de cirrose ou câncer do fígado¹⁷. Estima-se que a hepatite B é a causa de 30% de cirrose e 53% do carcinoma hepatocelular (CHC) em todo o mundo¹⁸.

O vírus da hepatite C é responsável por 90% dos casos de hepatite pós-tranfusional ocorrida antes de 1990¹⁵ e aparece como uma das principais causas de doença hepática em estágio final nos EUA que necessita de transplante hepático¹⁹. Estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada cronicamente²⁰.

O vírus da hepatite C é transmitido de forma mais eficiente por meio parenteral, particularmente por exposição a sangue infectado ou transplante de tecido ou órgão infectado. Menos frequentemente, pode ser transmitida por exposição da mucosa a sangue ou fluidos por via perinatal ou sexual^{19, 21}.

Cerca de 80% de novas infecções pelo vírus da hepatite C progridem para infecção crônica, com aproximadamente 20% dos casos evoluindo para cirrose após 20 a 30 anos, resultando em aumento de risco para complicações hepáticas relacionadas ao CHC¹⁶.

Disfunção autonômica na doença hepática crônica (DHC) é comum e leva a gastroparesia, lentidão na motilidade do intestino delgado, e por fim atraso no trânsito orocecal que posteriormente ocasiona uma diminuição na ingestão de nutrientes. Esta disfunção, juntamente com a presença de ascite e o crescimento excessivo de bactérias provoca náuseas e saciedade precoce, o que contribui ainda mais para diminuição da ingestão oral²².

1.2.1 Desnutrição na cirrose hepática

Diante da gravidade da DHC, um dos fatores que tem relevante importância é a desnutrição protéico-calórica que os pacientes podem apresentar, causando complicações como ascite, varizes esofágicas e encefalopatia hepática^{23, 24}. A ascite é responsável pelo aumento da perda de proteína, bem como a saciedade precoce devido ao aumento da pressão intra-abdominal e o retardo do esvaziamento

gástrico²⁵. Em estudo conduzido por *Mccullough*²⁶ foi encontrado em hepatopatas: anorexia (87%), perda de peso (60%) e náusea (55%).

Na DHC a absorção dos nutrientes fica comprometida devido a enteropatia, deficiência pancreática e biliar que impossibilita a utilização de todo alimento ingerido contribuindo para a desnutrição^{23, 27}. A prevalência de desnutrição é de 65% a 90% nos casos de doença hepática avançada²⁸.

Os distúrbios na fisiologia do metabolismo que ocorrem em pacientes com DHC são bem complexos e aumentam o índice de desnutrição²⁵, com a elevação do gasto energético²⁹, resistência insulínica, e baixo quociente respiratório (indicando redução de glicose e aumento de oxigenação lipídica). Pacientes hipermetabólicos que tendem a perder peso são normalmente mais desnutridos e apresentam alta mortalidade quando comparados com pacientes normometabólicos³⁰. A incidência de hipermetabolismo é estimada em 18% a 34% dos pacientes com insuficiência hepática²⁵.

Na DHC há uma diminuição nos estoques de glicogênio, com conseqüente aumento da gliconeogênese e deslocamento do metabolismo preferencial dos carboidratos para o metabolismo dos lipídeos, ocasionando uma intolerância a glicose. O *diabetis mellitus* é visto em até 38% dos hepatopatas¹.

O metabolismo das proteínas também é alterado na DHC, com evidência para o aumento da ingestão protéica, a fim de manter o balanço nitrogenado positivo comparado com pessoas saudáveis²². Uma hipótese para o aumento da exigência do aporte da proteína é que os pacientes com DHC têm hipercatabolismo protéico, hiperamonemia e diminuição da síntese de proteína sérica, incluindo a albumina, proteínas de secreção e fatores de coagulação³¹, juntamente com estoques baixos de glicogênio que levam a gliconeogênese a partir de aminoácidos.

Aminoácidos de cadeia ramificada (AACR: leucina, isoleucina e valina), não requerem metabolismo hepático, portanto, são preferencialmente utilizados na dietoterapia da DHC quando comparados com os aminoácidos aromáticos (AAA: fenilalanina, triptofano e alanina), que não são metabolizados com eficiência na DHC e se acumulam excessivamente nos fluídos corporais. O desequilíbrio entre a ingestão de AAA e AACR pode influenciar de forma negativa na evolução da encefalopatia hepática²⁵.

*Sorrentino et al*³² estudaram 120 pacientes, que foram randomizados em 3 grupos: o grupo A recebeu suporte nutricional intravenoso adicionado a uma dieta oral balanceada e um biscoito de proteína contendo AACR após a paracentese; o grupo B recebeu a mesma dieta oral, porém sem a nutrição parenteral e o grupo C (controle) recebeu uma dieta hipossódica ou dieta sem sódio. Os grupos A e B tiveram diminuição da morbidade e mortalidade quando comparados ao grupo C. A mortalidade foi significativamente menor nos pacientes tratados com nutrição parenteral em relação aos outros dois grupos. Os pacientes que estavam com protocolo nutricional com AACR tiveram redução na ascite refratária.

1.2.2 Avaliação nutricional

A avaliação do estado nutricional deve ser realizada criteriosamente em todos os pacientes com DHC, utilizando métodos subjetivos como avaliação subjetiva global e exame físico, e objetivos como antropometria, anamnese, métodos bioquímicos e imunológicos^{33, 34}. Através da avaliação completa pode-se determinar o diagnóstico nutricional que irá nortear a conduta adequada de correção nutricional³⁵.

Apesar de a desnutrição estar presente na DHC, não é fácil determinar o estado nutricional desses pacientes, muitas vezes pela falta de precisão das ferramentas tradicionais de avaliação e por não existir até o momento um padrão ouro³⁶.

As medidas objetivas têm sido sugeridas para avaliar o estado nutricional de forma confiável e precisa. O índice de massa corporal (IMC) é uma medida desse tipo, embora a sua precisão seja questionada, especialmente na presença de ascite ou edema periférico. Contudo, em um estudo recente foi validado que o IMC era confiável quando se avalia o estado nutricional de pacientes com doença hepática com ascite ou edema periférico³⁶. *Kerwin & Nussbaum* 2011²², definiram valores de corte ideais para IMC em pacientes com ascite leve e ascite grave que tiveram boa correlação com o estado nutricional e outras medidas antropométricas. Os valores de IMC foram 23 kg/m² em pacientes com ascite leve, e 25 kg/m² naqueles com ascite grave.

As medidas antropométricas como prega cutânea do tríceps (PCT) e a circunferência muscular do braço (CMB), também têm sido utilizados como parte de uma avaliação nutricional³⁶.

1.2.3 Oligoelementos

Pacientes com DHC normalmente apresentam baixos níveis plasmáticos de vitaminas e oligoelementos, mas a causa específica e implicações funcionais desta anormalidade ainda não estão bem esclarecidas^{28, 37}. Talvez estes elementos apresentem uma toxicidade hepática direta ou podem estar diminuídos em consequência da função hepática, particularmente em pacientes com cirrose alcoólica e / ou desnutrição.

O fígado regula as vias metabólicas e o transporte dos oligoelementos, e consequentemente a sua biodisponibilidade, distribuição nos tecidos e eventual toxicidade. Os oligoelementos desempenham papel importante em vários processos biológicos através da ativação ou inibição de reações enzimáticas, competição com metaloproteínas e outros elementos por sítio de ligação, interferindo na permeabilidade da membrana celular e outros mecanismos^{38, 39}.

Minerais excretados através do sistema biliar, tais como o manganês (**Mn**) e o cobre (**Cu**) podem ser afetados pela interrupção na circulação enterohepática. Magnésio (**Mg**) e zinco (**Zn**) são depletados na doença hepática secundária a desnutrição, má absorção, alcoolismo e ao uso de diuréticos. A biodisponibilidade dos minerais, a distribuição nos tecidos e a toxicidade podem ser afetadas pela diminuição hepática da produção de suas proteínas carreadoras³¹.

Oligoelementos como **Zn** e **Se** são protetores dos efeitos nocivos e progressão de diversas doenças⁴⁰. A literatura tem reportado que tratamentos com esses oligoelementos em modelos experimentais com CH podem ter efeitos benéficos no processo de fibrose⁴¹.

A quantificação dos oligoelementos essenciais como **Zn**, **Se**, ferro (**Fe**), **Cu**, cálcio (**Ca**), **Mg** e **Mn**, não faz parte da rotina de avaliação do paciente cirróticos e estudos tem demonstrado a importância destes na DHC.

Zinco (Zn)

O zinco está envolvido na estabilidade da membrana celular e na prevenção do estresse oxidativo causada pela liberação dos radicais livres, desempenha papel catalítico, estrutural e regulatório de enzimas, além de ser um componente estrutural essencial de diversas proteínas com funções muito específicas. O **Zn** é necessário para que se tenha uma função hepática adequada, e

o fígado é importante para a regulação da homeostase do **Zn**. Uma queda nos níveis de **Zn** pode implicar tanto na doença hepática aguda quanto na crônica, e essa deficiência pode ter influência na patogênese da disfunção hepática^{38, 42}.

Níveis séricos baixos de **Zn** é comum em pacientes com CH devido a diminuição da ingestão, absorção e biodisponibilidade, principalmente pela má-absorção^{43, 44}. A deficiência de **Zn** está associada à anorexia, alopecia, dermatite, perda de alguns sentidos como paladar e olfato, dificuldade na cicatrização, imunossupressão, hipogeusia, desordens de memória e humor e distúrbios psicológicos^{45, 46, 47}.

Selênio (Se)

Selênio é um nutriente essencial para o organismo, considerado um agente potencial anti-câncer, por promover a formação de células brancas do sangue e destruir células cancerígenas³⁸. A deficiência deste oligoelemento está associada com câncer de próstata, HCC e câncer colorretal⁴⁸.

O corpo humano utiliza o **Se** para produzir a enzima glutathione peroxidase, que juntamente com a vitamina E protege as membranas celulares de danos causados pela produção de radicais livres provenientes do metabolismo oxidativo. Essa enzima parece ser protetora também em pacientes com hepatite viral (B ou C) na progressão para câncer de fígado³⁸.

Na DHC, a deficiência de **Se** tem sido observado com frequência em pacientes com CH alcoólica e cirrose biliar primária. Dados têm revelado que os níveis plasmáticos de **Se** em pacientes com CH tem diminuído proporcionalmente com a gravidade da reserva hepática⁴⁸.

Alguns estudos relatam que a deficiência severa de **Se** está relacionada a cardiopatias⁴⁹, doenças degenerativas osteoarticulares conhecida como *Moreno-Reyes et al.*⁵⁰ e a resistência a insulina^{51, 52} em pacientes com hepatite C crônica⁵³.

Magnésio (Mg)

Magnésio é um mineral essencial responsável pelo transporte celular, atividades enzimáticas, metabolismo de glicose e lipídio, síntese e degradação de proteínas, concentração de íon celular, incluindo cálcio e potássio e contração muscular^{54, 55}.

A hipomagnesemia normalmente está associada com alterações na absorção intestinal e/ou aumento da excreção renal, apresentando como sintomas comuns a anorexia, náuseas, vômitos e letargia. Em casos mais graves relata-se a presença de arritmias cardíacas, irritabilidade e confusão mental⁵⁶. Estudos tem demonstrado a relação entre a hipomagnesemia e o desenvolvimento de complicações neurológicas no pós transplante imediato de fígado⁵⁷.

Cálcio (Ca)

O cálcio está presente no organismo quase que em totalidade na matriz óssea, dentro de cristais ligado á moléculas de colágeno. É responsável pela formação óssea, coagulação e função neuromuscular. No intestino é feita a absorção do **Ca** com a influência da vitamina D e o fígado é um dos principais responsáveis pela absorção dessa vitamina⁵⁸.

Pacientes com DHC apresentam uma tendência a diminuição do **Ca** e vitamina D, ocasionando uma doença metabólica óssea caracterizada pela combinação de dois processos distintos, osteoporose e osteomalácia⁵⁹. A osteoporose nestes pacientes pode estar associada ao aumento na prevalência de deformidade óssea e fraturas⁵⁸.

Ferro (Fe)

Ferro é um oligoelemento encontrado principalmente na medula óssea, baço e fígado, sendo que a maior parte está ligada á hemoglobina e ferritina. É um mineral essencial na maioria dos processos fisiológicos do organismo desempenhando função central no transporte de oxigênio e manutenção da homeostase orgânica^{60, 61}.

A deficiência de **Fe** tem como consequência principal a anemia, proveniente da baixa ingestão devido a anorexia, gastropatia congestiva e sangramento agudo de varizes esofagianas em pacientes cirróticos²⁷. Em quadros mais graves está associada a fraqueza, diminuição da capacidade respiratória e tontura⁶².

Um estudo realizado na Itália com 50 pacientes com doença hepática não alcoólica (11 com hepatite crônica e 39 com cirrose) encontrou que os cirróticos apresentavam uma redução significativa nos níveis plasmáticos de Fe, Zn e selênio (**Se**) comparados ao grupo controle e de hepatite crônica⁴³.

Manganês (*Mn*)

Mn é um oligoelemento muito importante para a manutenção da vida e está presente nos alimentos, na água e no ar. Níveis elevados de **Mn** pode causar dermatites, diminuição nos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, diminuição no metabolismo protéico, redução da função imune, deficiência de **Se**, anormalidade nas mitocôndrias, entre outras alterações metabólicas. Em uma situação de absorção excessiva pelo organismo, o **Mn** pode se acumular no cérebro⁶³.

Em hepatopatas crônicos, níveis elevados de **Mn** parecem estar associados à alterações em ressonância magnética de crânio com hipersinal em T1 nos gânglios da base, além de ter relação com a patogênese da encefalopatia hepática⁶⁴. Estudos relatam que mais de 80% dos pacientes cirróticos, apresentam níveis aumentados de **Mn**⁶⁵, uma vez que a sua excreção parece ser a via biliar e não urinária⁶⁶.

*Pramoolsinsap et al.*⁴³ compararam níveis séricos de oligoelementos na hepatite viral e DHC e como resultado obteve níveis séricos de Zn significativamente reduzidos em pacientes com hepatite crônica, CH e CHC comparados com indivíduos saudáveis, e níveis de **Cu** elevados apenas em pacientes com CHC.

*Navarro-Alarcón et al.*⁴⁸ avaliaram os níveis sérico de **Se** em 50 pacientes com hepatopatia (38 com hepatite e 12 com cirrose) e evidenciaram redução significativa na concentração de **Se** nos pacientes hepatopatas quando comparados aos indivíduos saudáveis.

*Kolachi et al.*³⁹ compararam os níveis de oligoelementos em 132 mulheres com CH/ CHC e encontraram níveis baixos de **Zn** e **Se** nessas mulheres em relação a indivíduos saudáveis.

2. JUSTIFICATIVA

Este estudo foi elaborado para documentar o perfil dos pacientes cirróticos nos diferentes estágios da doença em relação a avaliação nutricional e níveis de oligoelementos plasmáticos. Com este trabalho, daremos abertura para que novos estudos avaliem a aplicabilidade da suplementação nutricional dos oligoelementos em deficiência e/ou restrição dos que apresentarem excesso, a fim de melhorar o quadro clínico do paciente, considerando que o estado nutricional do hepatopata interfere na recuperação e no tratamento da doença.

Desta forma, a finalidade deste estudo foi mensurar níveis plasmáticos de oligoelementos, incluindo **Zn, Se, Fe, Cu, Ca, Mg e Mn** em pacientes com CH crônica compensada, relacionando-os com parâmetros nutricionais e a gravidade da doença.

A hipótese é que a depleção de oligoelementos esteja correlacionada em pacientes com um grau de comprometimento hepático mais avançado.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os níveis de oligoelementos plasmáticos e parâmetros nutricionais em pacientes com cirrose hepática.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Relacionar as alterações dos níveis plasmáticos dos oligoelementos com os parâmetros nutricionais.

3.2.2 Verificar a relação dos dados antropométricos com a gravidade da doença classificada de acordo com escore de *Child-Pugh* ou MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Trata-se de um estudo transversal observacional realizado no Ambulatório de Transplante de Fígado da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp.

Foram feitos exames bioquímicos e avaliação nutricional em pacientes cirróticos em lista de transplante de fígado e participaram do estudo 31 pacientes.

O estudo foi desenvolvido após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (CEP 969/2010).

A coleta de dados foi realizada no período de maio de 2011 a agosto de 2013.

Para participação no estudo, os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO1).

Critério de inclusão: pacientes do sexo masculino com idade superior a 18 anos com diagnóstico de cirrose hepática compensada por álcool ou vírus, sem restrição alimentar.

Critérios de exclusão: pacientes com edema de membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII), ascite volumosa, uso de diurético e suplementação de vitaminas e minerais, os que não concordaram em assinar o TCLE, pacientes que tiveram seus exames bioquímicos cancelados devidos a erros na coleta ou análise e os que desistiram da participação da pesquisa.

4.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi feita pela mestranda, que verificou os pacientes previamente agendados para consulta de rotina no ambulatório de Transplante de Fígado, a mesma analisou os prontuários para saber se estavam de acordo com os critérios de inclusão e entrou em contato via telefone convidando os pacientes para fazer parte do estudo. Os pacientes foram orientados a comparecer na consulta na data agendada em jejum de 12 horas para coleta de sangue.

No dia da consulta, após explicação e entendimento do estudo, os pacientes assinaram o TCLE e a seguir foram fazer a coleta de sangue, no próprio prédio da consulta agendada, no Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia.

Após isso foram entrevistados e avaliados individualmente através de formulário próprio (ANEXO 2) que contemplou: diagnóstico clínico do paciente, etiologia da cirrose e a classificação da gravidade da doença de acordo com os critérios de *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) e MELD.

Distribuímos os pacientes de acordo com escore MELD < 17 e ≥ 17 para fins estatísticos.

A avaliação antropométrica foi feita de acordo com a aferição do peso (kg), altura (metro) para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC kg/m^2); circunferência do braço (CB em cm) medida em fita antropométrica inelástica; prega cutânea do tríceps (PCT em mm) aferida com adipômetro Lange ® 2010 com escala de 0 a 60 mm, devidamente calibrado com sensibilidade de 1mm; e circunferência muscular do braço (CMB em cm) calculada através da fórmula $CMB = CB - (0,0314 \times PCT)$.

A avaliação bioquímica foi realizada através de coleta de sangue, logo após a avaliação antropométrica, para dosagem plasmática dos oligoelementos (Zn, Se, Fe, Cu, Ca, Mg e Mn) em tubos BD Vacutainer® Plus (SP, Brasil, 2010) com heparina de 4ml.

4.3 Preparo das amostras (dosagem de oligoelementos)

Após a coleta do sangue, as amostras ficaram em descanso por 30 minutos para sedimentar e posteriormente foram centrifugadas por 10 minutos a 2000 rpm no Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia. Após esse procedimento a técnica do laboratório pipetou dois ml de plasma em *ependorffs* e congelou a -20°C . As amostras foram feitas em duplicatas e enviadas para o Departamento de Química Analítica do Instituto de Química da UNICAMP.

As amostras foram homogeneizadas com auxílio de um agitador tipo *Vortex Fisatom* (SP, Brasil) por 10 segundos. Após agitação, 500 μL de cada amostra foram transferidos para tubos de plásticos graduados de 10 mL *Falcon* e adicionou-se 500 μL de ácido nítrico *Merck* (Darmstadt, Alemanha), sub destilado em um equipamento *subboiling Destill acid* (Eningen, Alemanha), e 500 μL de peróxido de hidrogênio 30% (m/v) *Merck*. A mistura então foi novamente agitada com auxílio do agitador tipo *Vortex*, e os frascos ficaram em repouso por uma noite. Após o repouso, as misturas foram avolumadas com água deionizada ($18,2\text{M}\Omega\text{cm}$) obtida de um equipamento *MilliQ Milipore* (Bedford, USA), então homogeneizadas com auxílio do agitador *Vortex*.

e centrifugadas em uma centrífuga *Ependorff* (Hamburg, Alemanha) por 10 minutos a 20000 rpm e 25°C.

4.4 Determinação de elementos por ICP-MS e ICP-OES

Os elementos **Mg, Zn, Fe, Mn, Se** e **Cu** foram determinados utilizando um espectrômetro de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) (Elan DCR-e, Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA). As condições utilizadas durante as determinações encontram-se na Tabela 1 (ANEXO 3).

As curvas analíticas foram preparadas a partir dos padrões comerciais de 1000 mg/l, diluídas em ácido nítrico 1% (v/v). Devido as condições empregadas na cela de reação e colisão para a análise desses analitos, elas foram divididas em três grupos para as determinações: **Mn, Cu** e **Se; Mg e Zn; Fe**. As condições para cada grupo de analitos encontram-se na Tabela 2 (ANEXO 4).

O **Ca** foi determinado utilizando um espectrômetro de emissão óptica em plasma indutivamente acoplado (ICP OES) (iCAP 6300 Duo Serie, ThermoFisher Scientific, UK). As condições de operação do equipamento encontram-se na Tabela 3 (ANEXO 5). É importante ressaltar que os resultados representam a média de três leituras das amostras, e a incerteza é representada pela estimativa do desvio padrão da média. Os valores de normalidade dos oligoelementos encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Valores de referências dos oligoelementos séricos por ICP-MS X referência Clínica

Oligoelementos	*Valor de referência ICP-MS	**Valor de referência Clínica
Cobre	68,8 – 180,3 µg/dl	60 – 140 µg/dl
Manganês	<0,01 - 1,48 µg/L	<3,3 µg/L
Selênio	87,3 - 143,5 µg/L	46 – 143 µg/L
Zinco	63,7 – 100,4 µg/dl	70 – 120 µg/dl
Ferro	82,5 - 209,0 µg/dl	59 – 158 µg/dl
Magnésio	-	1,5 - 2,2 mg/dl
Cálcio	-	4,48 - 5,28 mg/dl

*Fonte: Forrer R, Gautschi K, Lutz H. Simultaneous Measurement of the Trace Elements *Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn* in Human Serum and Their Reference Ranges by ICP-MS. Biological Trace Element Research. Vol. 80, 2001.

**Laboratório de análises do HC-Unicamp

4.5 Análise da antropometria

Os dados antropométricos CB, CMB e PCT coletados foram avaliados pelo escore de *Mendenhall* e classificado segundo *Blackburn*⁶⁷ para diagnóstico de desnutrição e sobrepeso, considerando-se o percentil 50 como ideal(% de adequação = $\text{valor aferido/valor P50} \times 100$) (ANEXO 6).

4.6 Análise estatística

Análise descritiva com apresentação de tabelas de frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis numéricas.

Para o estudo da relação dos oligoelementos com o estado nutricional, gravidade e diagnóstico da doença foi utilizado o *Teste de Mann-Whitney*. O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

Todos os dados coletados foram conferidos e incluídos em um banco de dados utilizando o programa *System for Windows* (versão 9.4. SAS Institute INC, 2002-2008, Cary, NC, USA).

5. RESULTADOS

Foram avaliados 31 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de cirrose hepática, com idade média de 53 ± 8 anos, 11 (35,4%) portadores de CH por hepatite C, 11 (35,4%) por álcool e 9 (29,2%) por hepatite C + álcool. Em relação a gravidade da doença 12 (39%) foram classificados como Child A, 17 (55%) Child B e 2 (6%) Child C sendo que 46,9% dos pacientes apresentaram escore MELD >17 . As características dos pacientes estão descritas na tabela 5. A avaliação nutricional identificou que 61,3% apresentavam desnutrição e 38,7% sobrepeso.

Tabela 5: Características dos pacientes cirróticos

Variáveis	N	%	Média \pm DP
Idade	-	-	53 \pm 8
Sexo M	31	100	
Avaliação Nutricional			
Desnutrido	19	61,3	
Sobrepeso	12	38,7	
Índice de Massa corpórea (Kg/m ²)	-	-	28,2 \pm 4,5
Circunferência do braço (cm)	-	-	29,9 \pm 3,5
Circunferência Muscular do braço (cm)	-	-	25,7 \pm 2,4
Prega cutânea do tríceps (mm)	-	-	13,3 \pm 7,8
MELD		-	
≥ 17	12	46,9	
< 17	19	53,1	
Child-TurcottePugh			
A	12	39	
B	17	55	
C	2	6	
Etiologia da Cirrose			
Álcool	11	35,4	
Hepatite C	11	35,4	
Álcool+hepatite C	9	29,2	

Em relação a gravidade da doença os pacientes com escore MELD < 17 apresentaram diminuição na CMB quando comparados aos paciente com escore MELD ≥ 17 ($P= 0,045$). O estado nutricional não correlacionou com a gravidade da doença (MELD/CTP); porém os pacientes desnutridos apresentaram menores valores de peso, IMC, CB e PCT quando comparado ao grupo sobrepeso ($p < 0,05$) (Tabela 6).

Em relação aos oligoelementos este estudo encontrou níveis diminuídos de **Cu**, **Se**, **Mg** e **Ca** e níveis aumentados de **Mn** nos pacientes cirróticos. O gráfico 1 apresenta os oligoelementos avaliados por ICP-MS comparados com os limites inferiores e superiores dos valores de referências. Todos os pacientes (100%) apresentaram níveis de **Mn** acima dos valores de referência; 23 (74,2%) com níveis baixos de **Cu**; 29 (93,5%) com deficiência de **Se**; os níveis de **Fe** estavam diminuídos em 7 (22,6%) dos pacientes e 31 (100%) apresentaram níveis baixos de **Ca** e **Mg**. As médias e desvio padrão de cada oligoelemento encontra-se na Tabela 7.

Tabela 6: Níveis de oligoelementos nos pacientes desnutridos x sobrepeso

Desnutrido					Sobrepeso			
Variáveis	N	Min	Max	Média \pm DP	N	Min	Max	Média \pm DP
Mn $\mu\text{g/L}$	19	2.88	4.93	4.3 \pm 0.72	12	2.3	4.9	3.4 \pm 0.8*
Cu $\mu\text{g/dl}$	19	40.3	104.7	62.7 \pm 23	12	40.3	97.7	59 \pm 18.4
Se $\mu\text{g/L}$	19	46	111	64.7 \pm 18	12	46	80	65 \pm 14.5
Mg mg/dl	19	0.7	1.2	1.0 \pm 0.2	12	0.5	1.2	0.9 \pm 0.2
Zn $\mu\text{g/dl}$	19	72	114	87 \pm 15	12	72	130	101 \pm 18*
Fe $\mu\text{g/dl}$	19	70	191	154 \pm 45	12	55	191	106 \pm 44*
Ca mg/dl	19	4.4	8.5	6.2 \pm 1.6	12	4.4	8.6	6.8 \pm 1.5
Peso (kg)	19	57.5	88.5	77 \pm 8.4	12	67	126	92.5 \pm 16*
IMC (kg/m^2)	19	22.18	31.45	25.6 \pm 2.1	12	24.9	39.8	32 \pm 4.4*
CB (cm)	19	24	32	28 \pm 2.3	12	28.5	38	32.7 \pm 3*
PCT (mm)	19	5	14	8 \pm 2.2	12	14	35	21 \pm 6.3*

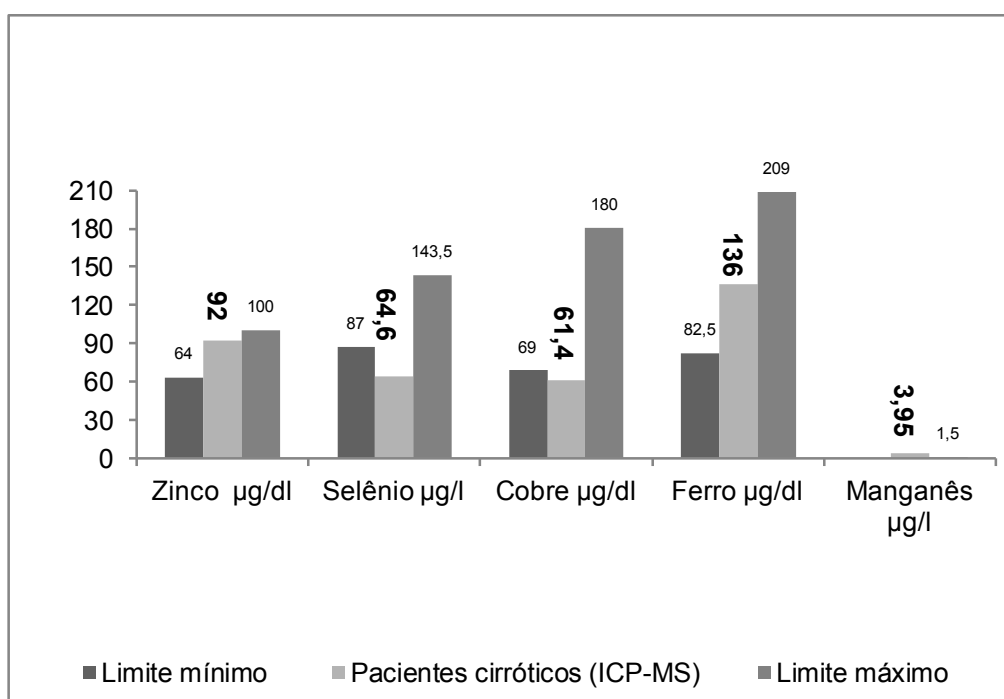
Mn - Manganês; Cu - Cobre; Se - Selênio; Mg- Magnésio; Zn - Zinco; Fe - Ferro; Ca - Cálcio; IMC - Índice de massa corpórea; CB - Circunferência do braço; PCT - Prega cutânea do tríceps.

* $P < 0,05$

Tabela 7: Dosagem dos oligoelementos nos pacientes cirróticos

Oligoelementos	Média ± DP
<i>Manganês</i>	3,9 ± 0,8 µg/l
<i>Cobre</i>	61,4±20,9 µg/dl
<i>Selênio</i>	64,6 ±16,34 µg/l
<i>Ferro</i>	136± 50 µg/dl
<i>Cálcio</i>	6,4± 1,53 mg/dl
<i>Magnésio</i>	0,97 ± 0,2 mg/dl
<i>Zinco</i>	92 ± 17 µg/dl

Em relação à gravidade da doença não houve diferença estatística entre os oligoelementos estudados, já em relação ao estado nutricional houve diferença estatística no grupo desnutrido que apresentou níveis maiores de **Mn** ($p=0,01$) e **Fe** ($p=0,01$) e níveis diminuídos de **Zn** ($p=0,03$) quando comparado ao grupo sobrepeso (Tabela 6).

**Gráfico 1:** Oligoelementos analisados por ICP-MS em cirróticos

*ICP-MS : Espectrometria de massa com fonte de plasma individualmente acoplado

6.DISCUSSÃO

A desnutrição está freqüentemente associada com a DHC, com prevalência de 20% a 80% dependendo do método de avaliação nutricional utilizado e da severidade da doença^{68, 69, 70} e tem sido correlacionada às taxas de morbidade e mortalidade associadas ao transplante de fígado⁷¹.

A desnutrição ocorre muitas vezes por ingestão alimentar inadequada ou pela impossibilidade do organismo absorver e utilizar todo o alimento ingerido devido à enteropatia, deficiência pancreática e biliar presentes na DHC. *Leitão et al*⁷⁰ encontraram cerca de 2/3 dos pacientes com o estado nutricional comprometido nos três estágios da classificação de *Child*, portanto sem relação com a gravidade da DHC.

Um grande estudo multicêntrico mostrou que a prevalência de desnutrição é consideravelmente maior em pacientes com um comprometimento hepático mais grave (20% a 25% em pacientes com Child A-B e > 50% em Child C)⁷². *Merli et al.*⁶⁸ constataram que 56% dos pacientes pré-transplante eram desnutridos e que a presença de desnutrição não estava relacionado com a etiologia da DHC. No presente estudo, a maior parte dos pacientes mostrou um grau de desnutrição, sem correlação com a gravidade da doença.

Embora a desnutrição seja freqüentemente observada nesses pacientes, um novo cenário com aumento na prevalência de sobrepeso/obesidade em pacientes cirróticos tem sido apontado. Provavelmente, o excesso de peso é anterior a DHC considerando o surto global da obesidade por mudanças no estilo de vida e no hábito alimentar. A prevalência de obesidade em pacientes na lista de transplante tem se apresentado maior do que 20%^{73, 74, 75, 76}.

*Zaydfudim et al.*⁷⁷ avaliaram 154 pacientes adultos pré-transplante hepático e encontraram 41% de sobrepesos, 28% de obesos e concluíram que o excesso de peso corporal pré-transplante interfere negativamente na taxa de melhoria da qualidade de vida física durante o primeiro ano após o transplante. Em três épocas diferentes de transplante hepático, a obesidade e o excesso de peso muito grave foram preditores significativos de morte, sendo que transplante de fígado tem maior risco para os pacientes nos extremos do IMC⁷⁸. Neste presente estudo, encontramos

38,7% dos pacientes cirróticos com excesso de peso, o que está de acordo com os demais estudos.

*Kolachi et al.*³⁹ estudaram 132 mulheres com cirrose hepática/CHC e os níveis de **Zn** e **Se** foram menores nos dois grupos quando comparados com indivíduos saudáveis ($p < 0,001$).

*Abbasi Nazari et al.*⁷⁹ avaliaram os níveis plasmáticos de **Zn** em 50 iranianos com hepatite C, a média deste oligoelemento foi de $80 \pm 24 \mu\text{g/dl}$. Também analisaram paciente cirróticos e não cirróticos e não encontraram diferença estatística entre os dois grupos em relação aos níveis de **Zn**, mas os pacientes com doença hepática apresentam níveis menores de **Zn** quando comparado aos indivíduos saudáveis. Neste estudo não foi identificado deficiência de **Zn**, mas houve correlação com o estado nutricional ($p = 0,035$) com valores menores nos pacientes desnutridos quando comparado aos sobrepesos.

*Kim et al.*⁸⁰ avaliaram os níveis de **Se** pelo método de ICP-MS em 187 pacientes koreanos com doença hepática (127 homens com hepatite crônica, 30 com CH e 30 CHC hepato carcinoma celular) e compararam com 120 indivíduos saudáveis. O **Se** foi significativamente baixo nas hepatites e HCC quando comparados com os indivíduos saudáveis ($p < 0,001$). Já em nossa pesquisa 93,5% dos pacientes cirróticos apresentaram deficiência de **Se**.

*Parise et al.*⁸¹ estudaram 31 pacientes portadores de CH de etiologia alcoólica, dos quais 16 apresentaram valores de **Mg** 20% abaixo ou mais; 1 apresentou hipocalcemia e 2 redução de **Zn**. Raj et al.⁸² verificaram que 59,3% dos pacientes que foram submetidos a transplante de fígado apresentaram deficiência de **Mg** por pelo menos 20 dias após a cirurgia. *Lopes et al.*⁸³ avaliaram 83 pacientes submetidos a transplante de fígado e o nível de **Mg** nos pacientes sem encefalopatia foi de $1,6 \text{ mEq/L} \pm 0,3$. Neste estudo encontramos 100% dos pacientes em lista de transplante de fígado com deficiência de **Mg**, o que pode estar associada com alterações na absorção intestinal e/ou aumento da excreção renal uma vez que os pacientes não faziam uso de diuréticos.

*Nagasue et al.*⁸⁴ constataram que o nível sérico de **Cu** era significativamente alto em pacientes cirróticos quando comparados com indivíduos normais. *Pramoolsinsap et al.*⁴³ mostraram que o nível de **Cu** estava aumentado

apenas nos pacientes com CHC. *Somi et al.*⁸⁵ estudaram 60 pacientes com CH hepática e analisaram os níveis de **Zn**, **Cu** e **Fe** por ICP-MS e os níveis de **Zn** e **Zn/Cu** diminuíram com a progressão da doença hepática, porém os níveis séricos de **Cu** e **Fe** não apresentaram diferença significativa.

Este estudo demonstrou outra realidade em relação ao **Cu**, pois 74,2% dos pacientes apresentaram diminuição deste oligoelemento, diferente do que encontramos na literatura, o que pode estar relacionado ao método de análise, uma vez que o ICP-MS não foi utilizado na maioria dos estudos com **Cu**. Já o **Fe** apresentou-se em valores maiores nos pacientes desnutridos em relação aos sobrepesos com DHC, com significância estatística ($p=0,01$).

*Gonzalez Calvin e cols.*⁸⁶ demonstraram a existência de osteopenia em etilista independente da presença de cirrose hepática. Na análise deste estudo verificamos hipocalcemia em 100% dos pacientes cirróticos, porém sem correlação entre os grupos. Essa hipocalcemia pode estar relacionada a deficiência de vitamina D, uma vez que o fígado é responsável pela absorção desta.

Em relação ao **Mn** encontramos níveis elevados em 100% dos pacientes. Estudos relatam excesso desse oligoelemento em mais de 80% dos pacientes cirróticos⁶⁵, com acúmulo no Sistema nervoso central, uma vez que a sua excreção parece ser a via biliar e não urinária^{66, 87}. Níveis elevados de **Mn** também podem estar associados a deficiência de **Se**, o que também constatamos em nosso estudo, e acredita-se que a suplementação de **Se** possa ajudar a reduzir o acúmulo cerebral de **Mn**, nos pacientes cirróticos.

A pesquisa proporcionou leve desconforto ao paciente no momento da coleta de sangue venoso e hematoma leve no local da punção. Os benefícios foram a colaboração em um trabalho que objetivou verificação do perfil bioquímico de oligoelementos e avaliação nutricional dos pacientes com cirrose hepática, com a finalidade de traçar um perfil nutricional que dará base a novas pesquisas de conduta de correção nutricional.

Com esse trabalho espera-se que o acompanhamento nutricional e as dosagens de oligoelementos façam parte da rotina de atendimento nos ambulatórios de doença hepática para melhorar a qualidade de vida e estado clínico dos pacientes.

Que a suplementação de **Mg** seja feita para evitar complicações neurológicas no pós transplante de fígado, assim como a suplementação de **Se** para reduzir as complicações pelo acúmulo de **Mn** cerebral.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, não houve associação do estado nutricional dos pacientes cirróticos com a gravidade da DHC (CTP e MELD); o grupo desnutrido apresentou níveis maiores de **Mn** e **Fe** e níveis diminuídos de **Zn** em relação ao grupo sobrepeso. Os níveis de **Cu**, **Se**, **Mg** e **Ca** estavam diminuídos nos pacientes cirróticos, porém não teve correlação com a gravidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 12ed. São Paulo: Roca, 2005.
2. Knibel MP, Assis DC. Nutrição contemporânea: saúde com sabor. Rio de Janeiro: Rúbio, 2010.
3. Parolin MB, Zaina FE, Lopes RW. Terapia nutricional no transplante hepático. **ArqGastroenterol**. 2002; 39(2) - abr./jun.
4. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and Epidemiology of Cirrhosis. **Med Clin North Am**. 2009; 93(4):787-99.
5. Bittencourt PL, Farias AQ, Couto CA. Cirrose hepática. Clínica médica, volume 4: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais, SP: Manole, 2009 pag. 369-383.
6. D'Amico G, Garcia-T G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systemic review of 118 studies. **J Hepatol**. 2006; 44: 217-31.
7. Brasil. Portal da Saúde. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>
8. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. **Hepatology**, Vol. 54, No. 5, 2011
9. Waitzberg DL, Jesus RP, Silva AO, D'Albuquerque LAC, Camilo ME. Insuficiência Hepática Aguda e Crônica. Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 4ª Edição São Paulo- Atheneu, 2009.
10. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. **Journal of Hepatology**. 2005; 42:100–107.
11. Fernandes AS, Bassani L, Nunes FF, Aydos MED, Alves AV, Marroni CA. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. **Arq Gastroenterol**. 2012; 49:19-27.
12. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). **Hepatology**. 2007;45:797–805.
13. Lyra AC, Felga GEG, Silva LC. Hepatites Agudas Virais. Clínica médica, volume 4: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais – Barueri, SP: Manole, 2009 pag.280-290.
14. Hoofnagle JH. The Course and Outcome of Hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C 2002.
15. Ono-Nita SK, Alves VAF, Carrilho FJ. Hepatites Crônicas. Clínica médica, volume 4: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais – Barueri, SP: Manole, 2009 pag.292-313.
16. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. **Clinics in Liver Disease**. 2010; 14:1-21.

17. WHO. Hepatitis B, WHO fact sheet no. 204, revised 2008. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed August 22, 2010.
18. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. **J Hepatol**. 2006; 45(4):529–38.
19. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. **MMWR Recomm Rep**. 1998; 47(RR-19):1–39.
20. Chindamo MC, Soares JAS, Coelho HSM. Hepatite Crônica pelo Vírus C. In: Mattos AA, Dantas-Corrêa EB, editores. Tratado de Hepatologia. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p 211-27.
21. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. **J Hepatol**. 2006; 45:607-16.
22. Kerwin AJ, Nussbaum MS. Adjuvant Nutrition Management of Patients with Liver Failure, Including Transplant. **Surg Clin N Am**. 2011(91) 565–578.
23. O'Brien A, Williams R. Nutrition in end-stage liver disease: principle and practice. **Gastroenterology**. 2008; 134:1729-1740.
24. Kondrup J. Nutrition in end stage liver disease. **Best practice & research clinical gastroenterology**. 2006; 20:547-560.
25. Schoonjans R, Van Vlem B, Vandamme W, et al. Gastric emptying of solids in cirrhotic and peritoneal dialysis patients: influence of peritoneal volume load. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2002;14(4):395–8.
26. McCullough AJ. Malnutrition in liver disease. **Liver Transpl**. 2000; 6 (1):85-96.
27. Maio R, Dichi JB, Burini RC. Consequências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. **Arq Gastroenterol**. 2000; 37(1): 52-57.
28. Zhao VM, Ziegler TR. Nutrition Support in End-Stage Liver Disease. **Crit Care Nurs Clin North Am**. 2010; 22(3):369-80.
29. Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, et AL. energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. **Hepatology**. 1998; 27:346-350.
30. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, et al. identification of high and low risk patients before liver transplantation. A prospective cohort of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. **Hepatology**. 1997; 25:652-657.
31. Hasse JM, Weseman B, Fuhrman MP, Loeffler M, Francisco Ziller N, Dicceco SR. Nutrition therapy for end stage liver disease: a practical approach. **Support Line** 1997;19:8-15.
32. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. **J. gastroenterology and hepatology**. 27(2012) 813-822.

33. Gottschall CBA, Álvares-da-Silva MR, Camargo ACR, Burtett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. **Arq Gastroenterol**. 2004; 41:220-224
34. Marsano L, McClain CL. Nutrition and alcoholic liver disease. **Journal Parenteral Enteral Nutrition**. 1991;15:337-44.
35. Ritter L, Gazzola J. Avaliação nutricional no paciente cirrótico: uma abordagem objetiva, subjetiva ou multicompartimental? **Arq Gastroenterol**. 2006; 43: 66-70
36. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. **Gastroenterol Clin Biol**. 2006; 30:1137-43
37. Cesur S, Cebeci AS, Kavas GO, Yilmaz N, Buyukkagnici DI. Serum copper and zinc concentrations in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Infection**. 2005; 51:35-37.
38. Loguercio C, Girolamo V, Federico A, et al. Relationship of blood trace elements to liver damage, Nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. **Biological trace element research**. 2001; 81:245-254.
39. Kolachi NF, Kazi TG, Afridi HI, Kazi NG, Khan S. Investigation of essential trace and toxic elements in biological samples (blood, serum and scalp hair) of liver cirrhotic/cancer female patients before and after mineral supplementation. **Clinical Nutrition**. 31 (2012) 967 e 973.
40. Bianchi GP, Marchesini G, Brizi M, Rossi B, Forlani G, Boni P, et al. Nutritional effects of oral zinc supplementation in cirrhosis. **Nutr Res** 2000;20:1079e89.
41. Al-Bader A, Abul H, Hussain T, Al-Moosawi M, Mathew TC, Dashti H. Selenium and liver cirrhosis. **Mol Cell Biochem** 1998;185:1-6.
42. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. **Arch Toxicol**. 2006; 80:1-9.
43. Pramoolsinsap C, Promvanit N, Komindr S, et al. Serum trace metals in chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma in Thailand. **J Gastroenterol**. 1994; 29:610-615.
44. Lin CC, Huang JF, Tsai LY, Huang YL. Selenium, Iron, Copper, and Zinc Levels and Copper-to-Zinc Ratios in Serum of Patients at Different Stages of Viral Hepatic Diseases. **Biol Trace Elem Res**. 2006; 109:15-24.
45. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, Ruel MT, Sandtröm B, Wasantwisut E, Hotz C. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG) technical document 1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. **Food Nutr Bull**. 2004; 25:91-204.
46. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. **J Nutr**. 2000; 130:1378-83.
47. Mafrá D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição** 2004; 17:79-87.
48. Navarro-Alarcón M, Serrana HLG, Pérez-Valero V, López-Martínez MC. Selenium concentrations in serum of individuals with liver disease (cirrhosis or

- hepatitis): relationship with some nutritional and biochemical markers. **The Science of the Total Environment**. 2002; 291: 135-141.
- 49 Souza AP. Participation of selenium in the chagas cardiopath resistance. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Oswaldo Cruz para, 2003.
 - 50 Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F, et al. Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med*. 1998; 339:1112-20.
 - 51 Kljai K, Runje R. Selenium and glycogen levels in diabetic patients. **Biol Trace Elem Res**. 2001;83:223-9.
 - 52 Navarro M, Lopez H, Perez V, et al. Serum and urine selenium concentrations as indications of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ* 1999; 22:79-85.
 - 53 Himotoa T, Yoneyamab H, Kurokohchi K, et al. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. **Nutrition Research**. 31 (2011) 829–835
 - 54 Vormann J. Magnesium: nutrition and metabolism. **Mol Asp Med**. 2003;24:27–37.
 - 55 Cowan, JA. Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes. **Biometals**. 2002;15 (3), 225–235.
 - 56 Saris NE, Mervaala E, Karppanen H. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. **ClinChimActa**. 2000;294:1–26.
 - 57 Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. **J Neurol**. 2001;248:1042–1048).
 - 58 Moreira RO, Duarte MPC, Farias MLF. Distúrbio do eixo cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2004 48 (4)
 - 59 Idilman R, Maria ND, Uzunalimoglu O, vanThiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. **Hepatogastroenterology**. 1997; 44:574-81
 - 60 Shan Y, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Association of Hepatitis C Virus Infection with Serum Iron Status: Analysis of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Clin Infect Dis** 2005;40:834-41.
 - 61 Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia de Doença Crônica. **Rev bras hematol hemoter**. 2002, 24(2):127-136.
 - 62 Paivaa AA, Rondóa PHC, Guerra-Shinoharab EM. Parameters for the assessment of iron status. **Rev Saúde Pública** 2000;34(4):421-6).
 - 63 Prates MH, Manzini FF, Plicas AML, Lisboa OCD. Teores elevados de Manganês em amostras de solo. **Periódico eletrônico: Fórum Ambiental da Alta Paulista**. 2011; 7(12). Acessado em Novembro/2015.
 - 64 Cornely AFH, Pinto RB, Froehlich PE, et al. Ressonância magnética de crânio em crianças e adolescentes com doença hepática crônica e relação com o teor sanguíneo de manganês. **Revista HCPA** 2007; 27(supl1): 1-292.

- 65 Martinelli ALC, Carneiro MV, Lescano MAL, Souza FF & Teixeira AC. Acute complications of chronic liver diseases. **Medicina, Ribeirão Preto**, 36: 294-306, apr./dec. 2003.
- 66 Bimbato EM, Carvalho AG, Reis F. Encefalopatias tóxicas e metabólicas: ensaio iconográfico. **Radiol Bras**. 2015 Mar/Abr;48(2):121–125.
- 67 Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **J Parenter Enteral Nutr** 1977; 1: 11-22.
- 68 Merli M, Giusto M, Giannelli V, Lucidi C, Riggio O. Nutritional Status and Liver Transplantation. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**. 2011;1(3):190–8.
- 69 Caregaro L, Alberino F, Amodio P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. **Am J Clin Nutr**.1996; 63:602–9.
- 70 Leitão AVA, Castro CLN, Basile TM, Souza THS, Braulio VB. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em Candidatos ao transplante hepático. **Rev Assoc Med Bras**. 2003; 49(4):424-8.
- 71 Italian multicentric cooperative project on nutrition in liver cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. **J Hepatol**.1994;21:317–25.
- 72 Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liver transplant database. **Am J Transplant**.2008;8:667–72.
- 73 Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. **Liver Transpl**. 2009;15(8):968-77.
- 74 Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. **Transpl Int** 2005;18:461-6.
- 75 Anastácio LRF, Ribeiro HS, Liboredo JC, Lima AS, Correia MITD. Excessive weight gain or just weight regain: what really happens after liver transplantation. **JPEN J Ent Parent Nutr** 2010;34:222-2.
- 76 Hasse J. Pretransplant obesity: a weighty issue affecting transplant candidacy and outcomes. **Nutr Clin Pract** 2007;22:494-504.
- 77 Zaydfudim V, Feurer ID, Moore DE, Wisawatapnimit P, Wright JK, Pinson CW. the negative effect of pretransplant overweight and obesity on the rate of improvement in physical quality of life after liver transplantation. **Surgery**. 2009;146(2):174-80.
- 78 Lagadinou M, SolomouEE ,Velissaris D , Theodorou GL, Karakatza M, Gogos CA. Alterations in T-lymphocyte subpopulations in patients with complicated liver cirrhosis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**. 2013;75:348–56.
- 79 Abbasinazari M, Behnava B, Panahi Y, Talasaz AH, Salimi S, Keshvari M, et al. Plasma Zinc Level in Hepatitis C Patients With or Without Beta Thalassemia Major; Is There Any Difference? **Hepatitis Monthly**. 2013; 13(8): 111-38.
- 80 Kim IW, Bae SM, Kim YW, Liu HB, Bae SH, Choi JY, et al. Serum selenium levels in Korean hepatoma patients. **Biol Trace Elem Res**. 2012.

- 81 Parise ER, Aguiar RC, Carvalho LU, Ivete K. Hypomagnesemia in alcoholic cirrhotics not related to loop diuretic use. **Gastroenterol. Endosc. Dig.**1995; 14(2)54-8.
- 82 Raj D, Abreo K, Zibari G. Metabolic alkalosis after orthotopic liver transplantation. **Am J Transpl.** 2003;3:1566 –1569.
- 83 Lopes PJ, Mei MFT, Guardia AC, Stucchi RSB, Udo EY, Warwar MI, Boin IFSF. Correlation between serum magnesium levels and hepaticencephalopathy in immediate post liver transplantation period. **Transplantation Proceedings.** 2013;45:1122–1125.
- 84 Nagasue N, Kolno H, Chang YC, Nakamura T. Iron, copper and zinc levels in serum and cirrhotic liver of patients with and without hepatocellular carcinoma. **Oncology** 1989; 46: 293-6.
- 85 Somi MH, Rahimi AO, Moshrefi B, Rezaeifar P, Maghami JG. Nutritional Status and Blood Trace Elements in Cirrhotic Patients. **HepatitisMonthly.** 2007; 7(1): 27-32.
- 86 Gonzalez Calvin JL, Garcia Sanches A, Bellot V, Muñoz Torres M, Raysa Alvarez E, Salvatirre Rios D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. **Alcohol Alcohol.** 1993;28:571-9.
- 87 Bittencourt PL, Strauss E, Terra C, Alvares-da-Silva MR e Membros do Painel de Experts da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Encefalopatia Hepática: Relatório da 1ª Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. **GED gastroenterol. endosc.dig.** 2011: 30(Separata):10-34.

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nome do paciente: _____

RG nº _____ DN: ____/____/____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Telefone: (____) _____

Pesquisadores:Thays Santana Guerra (pesquisador responsável) Fone: 91351160; Dr^a Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin (Departamento de Cirurgia) Fone: 35218580; Dr^a Nelci Fenalti Hoehr (Departamento de Patologia Clínica) Fone: 35219455.

Título da pesquisa: “Níveis séricos de oligoelementos e parâmetros nutricionais em pacientes com Cirrose Hepática”

Caro participante:

Gostaríamos de convidá-lo a participar como voluntário da pesquisa que se refere a um projeto de Mestrado da aluna Thays Santana Guerra. O objetivo deste estudo é verificar as alterações em oligoelementos séricos, incluindo zinco, selênio, ferro, cobre, cálcio, magnésio e manganês e parâmetros nutricionais em pacientes com cirrose hepática, atendidos no ambulatório de transplante de fígado no Gastrocentro da Unicamp.

Esta pesquisa é importante do ponto de vista nutricional porque através dos seus resultados será possível verificar o perfil de oligoelementos que os pacientes hepatopatas apresentam. Desta forma, daremos abertura para que novos estudos avaliem a aplicabilidade da suplementação nutricional dos oligoelementos em deficiência e/ou restrição dos que apresentarem excesso, a fim de melhorar o quadro clínico do paciente. Visto que o estado nutricional do hepatopata interfere na recuperação e no tratamento da patologia.

Sua forma de participação consiste em fazer uma coleta de sangue venoso no ambulatório de hepatologia e autorizar uma avaliação antropométrica, que consiste na aferição de peso, altura, circunferência do braço (CB) e prega cutânea do tríceps (PCT).

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa o que garante seu anonimato. Não será cobrado nada; não haverá gasto, os riscos podem ser desconforto leve no momento da coleta de sangue venoso e hematoma no local da punção; não estão previstos ressarcimentos ou indenizações; não haverá benefícios imediatos na sua participação. Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim, o preferir e, que seu tratamento não será prejudicado caso não queira participar do estudo. Esse termo será feito em duas vias, uma para o voluntário e outra para arquivo do pesquisador.

Em caso de denúncia e/ou reclamações éticas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 - Caixa Postal 6111 13083-887 Campinas – SP,Fone (019) 3521-8936 Fax (019) 3521-7187 ou e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Declaro ter entendido as informações sobre o estudo que me foram dadas pelo pesquisador e consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.

Campinas, ____ de _____ de ____.

ANEXO 2**FICHA DE AVALIAÇÃO**

NOME:

IDADE:

DATA DA AVALIAÇÃO:

DIAGNÓSTICO:

CLASSIFICAÇÃO: () Child-Pugh () MELD

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	
PESO:	CB:
ALTURA:	CMB:
IMC:	PCT:
OBS:	

AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA		DATA:	
HB:	LEUCOCITOS:	Zn:	Ca:
HT:	LINFÓCITOS:	Se:	Fe:
VCM:	ALBUMINA:	Cu:	
HCM:	PRÉ-ALBUMINA:	Mg:	
CHCM:	FERRITINA:	Mn:	
OBS:			

 ASSINATURA DO AVALIADOR

ANEXO 3**Tabela 1:** Condições instrumentais do equipamento de ICP-MS

Condição Instrumental	Valor
Vazão de argônio no nebulizador	0,85 L min ⁻¹
Vazão de argônio no carreador auxiliar	1,325 L min ⁻¹
Vazão de argônio no plasma	15 L min ⁻¹
Diferença de potencial das lentes	6,5V
Potência de radiofrequência do plasma	1200W

ANEXO 4

Tabela 2: Condições para cada grupo de analitos

Parâmetro	<i>Mn</i>	<i>Cu</i>	<i>Se</i>	<i>Mg</i>	<i>Zn</i>	<i>Fe</i>
Isótopo determinado	⁵⁵ Mn	63Cu	⁸² Se	24Mg	66Zn	56Fe
m/z1 monitorada	55	63	82	24	66	56
Gás de reação		CH4		n.a2.		CH4
Vazão do gás (L min ⁻¹)		0,7		n.a2.		0,9
Potencial da cela (V)		0,7		n.a2.		0,65

1m/z – Razão massa/carga

2n.a. – não aplicável

ANEXO 5**Tabela 3:** Condições instrumentais do equipamento de ICP OES

Condição Instrumental	Valor
Vazão de argônio no nebulizador	0,5 L min ⁻¹
Vazão de argônio no carreador auxiliar	0,5 L min ⁻¹
Vazão de argônio no plasma	19 L min ⁻¹
Potência de radiofrequência do plasma	1300 W
Comprimento de onda de emissão do Ca	184,006 nm

ANEXO 6

Tabela 8: Classificação e Diagnóstico Nutricional

	Desnutrição				Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade
	<i>p50</i>	<i>Grave</i>	<i>Moderada</i>	<i>Leve</i>			
<i>Circunferência do Braço (cm)</i>	29,3	<70%	70-80%	80-90%	90-100%	110-120%	>120%
<i>Prega Cutânea do Triceps (mm)</i>	12,5	<70%	70-80%	80-90%	90-100%	110-120%	>120%
<i>Circunferência Muscular do Braço (cm)</i>	25,3	<70%	70-80%	80-90%	90%	-	-

Fonte: Blackburn et al., 1977.



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 18/02/14
(Grupo III)

2ª VIA

PARECER CEP: Nº 969/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0754.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “NÍVEIS SÉRICOS DE OLIGOELEMENTOS E PARÂMETROS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Thays Santana Guerra

INSTITUIÇÃO: Gastrocentro/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/10/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 06/12/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Estudar em pacientes atendidos no Gastrocentro Unicamp e portadores de cirrose hepática os níveis séricos de oligoelementos e dados antropométricos de nutrição.

III - SUMÁRIO

Estudo clínico onde pacientes do sexo masculino, com idade acima de 18 anos e portadores de cirrose hepática serão estudados para coleta dos dados antropométricos relacionados à avaliação nutricional e coleta de amostra de sangue para estudo das dosagens de zinco, selênio, ferro, cobre, cálcio, magnésio e manganês.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.



VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

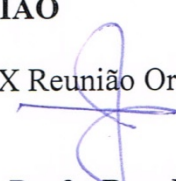
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de outubro de 2010.



Prof. Dra. Fátima Aparecida Böttcher Luiz
COORDENADORA do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

